

Thérapies ciblées anti-cancéreuses



*DU HAMD- Accompagner un patient
handicapé et cancéreux à domicile*

Sébastien Faure

v1

25/08/2017

Introduction

Une des limites des **chimiothérapies classiques** est leur manque de sélectivité, altérant à la fois les cellules tumorales et les cellules saines, ce qui entraîne de nombreux effets indésirables, parfois limitant pour la poursuite du traitement en raison de leur gravité (Voir chapitre « cytotoxiques anti-cancéreux »). Le développement de la biologie moléculaire à la fin du 20^e siècle a considérablement amélioré la connaissance du processus tumoral et a permis d'identifier des « cibles » thérapeutiques nouvelles comme des oncogènes, des antigènes de surfaces, des facteurs de croissance, des facteurs pro-angiogénique ou des facteurs de régulation de l'immunité anti-tumorale. Parallèlement, le développement du génie génétique a permis la mise au point du premier anticorps monoclonal, le rituximab, administrable par voie intraveineuse et utilisé en oncohématologie pour la première fois à la fin des années 1990. Il faudra attendre une dizaine d'année avant la mise au point de la première thérapie ciblée utilisable par voie orale et disponible en officine de ville (imatinib). Ces premiers médicaments ont été développés pour cibler directement les cellules cancéreuses. La mise en évidence du rôle majeur du microenvironnement tumoral et notamment de l'angiogenèse tumorale est à l'origine du développement d'une catégorie particulière de thérapies ciblées à savoir les anti-angiogéniques.

Actuellement, plus de **30 molécules anti-cancéreuses** sont des thérapies ciblées, soit environ un tiers de l'ensemble des anti-cancéreux. La plupart des essais cliniques en cours ou à venir concernent des thérapies ciblées qui devraient représenter 50 % de l'arsenal thérapeutique anti-tumoral d'ici quelques années.

Sachant que la grande majorité des thérapies ciblées anti-cancéreuses orales sont ou seront disponibles en officine, **le pharmacien doit avoir une bonne connaissance de ces molécules et de leur tolérance qui reste encore problématique même si des progrès considérables ont été réalisés par rapport aux chimiothérapies cytotoxiques.**

Propriétés pharmacologiques – Indications

On distingue globalement 2 stratégies ciblées anti-cancéreuses :

- **un ciblage extracellulaire** (Figure 1) par blocage d'un ligand ou du domaine extracellulaire d'un récepteur ou encore par reconnaissance d'un antigène de surface. Ce ciblage est possible à l'aide d'un **anticorps monoclonal**, qui ne pénètre pas à l'intérieur de la cellule, qui sera administré par voie parentérale (intraveineuse le plus souvent) et dont la DCI (dénomination commune internationale) se caractérise par le suffixe « mab » (pour Monoclonal Anti-Body). Ce ciblage extracellulaire peut également être effectué par des protéines de fusion structurellement apparentées à des anticorps (ex : aflibercept). La nature du fragment Fc de l'anticorps conditionne sa fonctionnalité : il peut être cytolytique (ex : rituximab), antagoniste (ex : cetuximab), neutralisant (ex : bevacizumab) ou utilisé comme vecteur (ex : ibritumomab).

Les suffixes des différents anticorps monoclonaux :

Murins chimériques (30% murins) → imab (ex : cetuximab)

Murins humanisés (10% murins) → zumab (ex : bevacizumab)

Totalement humains → umab (ex : panitumumab)

- **un ciblage intracellulaire** (Figure 1) par **blocage compétitif d'un site kinase ATP-dépendant** par une petite molécule d'origine chimique, dite inhibitrice kinase, administrée par voie orale (DCI avec suffixe « tinib »). Cette stratégie a été mise au point dans les années 2000 en s'intéressant d'abord à des tyrosine kinases. Cette catégorie de molécules s'est largement développée depuis 15 ans et ne concernent plus uniquement des protéines à activité tyrosine kinase mais également des protéines à activité sérine-thréonine

kinase comme Raf ou mTOR (la DCI des inhibiteurs de mTOR contient le suffixe « rolimus »). On parle donc plus généralement aujourd'hui d'inhibiteurs de kinase au sens large, cette activité kinase pouvant être portée par un récepteur membranaire (ex : EGFR ou VEGFR) ou par une protéine intracellulaire (ex : BCR-ABL, B-Raf, mTOR). De plus, ces inhibiteurs sont rarement totalement sélectifs d'une kinase et pourront interagir avec différentes cibles d'intérêt thérapeutique en oncologie. On parle alors d'**inhibiteurs multi-kinases**.

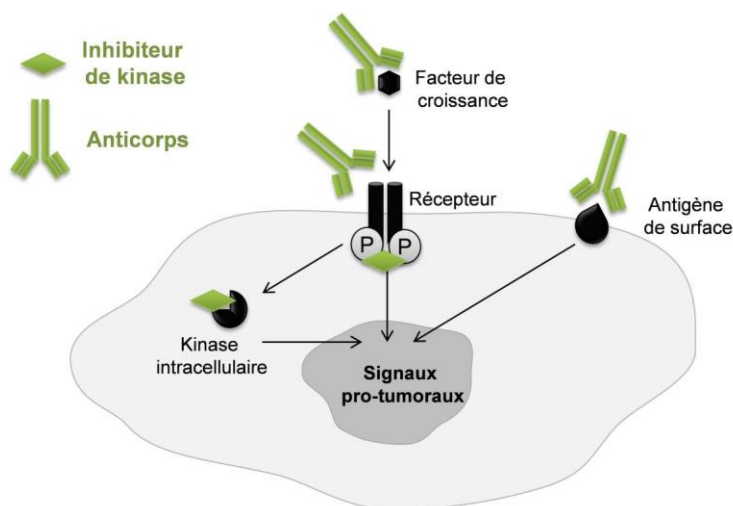


Figure 1 : Ciblage extra- ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale

On peut classer les thérapies ciblées anti-cancéreuses en fonction des cibles considérées (Figure 2).

- Certaines de ces cibles sont exprimées par les **cellules cancéreuses** elles-mêmes. Il peut s'agir de récepteurs membranaires (ex : EGFR), de kinases intracellulaires (ex : BCR-ABL, B-Raf, mTOR) ou d'antigènes de surface (ex : CD20). La plupart de ces cibles jouent un rôle majeur dans la prolifération, l'invasion, la survie des cellules cancéreuses.

- Par ailleurs, la découverte du rôle majeur de l'angiogenèse dans la croissance tumorale suite aux travaux de Judas Folkman dans les années 1970 a conduit au développement de nombreuses molécules agissant sur le **microenvironnement tumoral** et plus particulièrement sur les **cellules endothéliales** dont elles inhibent la prolifération. D'autres cellules du stroma (ex : péricytes, fibroblastes associés aux tumeurs) peuvent également être la cible de certains médicaments. On parle communément de traitements anti-angiogéniques qui ont des applications en cancérologie mais aussi en ophtalmologie.

- Plus récemment, il a été montré que les cellules cancéreuses échappent au **système immunitaire**. En effet, les lymphocytes T cytotoxiques anti-tumoraux sont inhibés dans les tumeurs. Des anticorps monoclonaux (ex : ipilimumab) ont été développés pour réactiver le système immunitaire et faciliter la destruction des cellules cancéreuses par l'organisme lui-même. Il s'agit d'**immunothérapie anti-cancéreuse**.

A noter

Le terme d'immunothérapie anti-cancéreuse est parfois employé pour décrire les traitements anti-cancéreux à base d'anticorps monoclonaux au sens large.

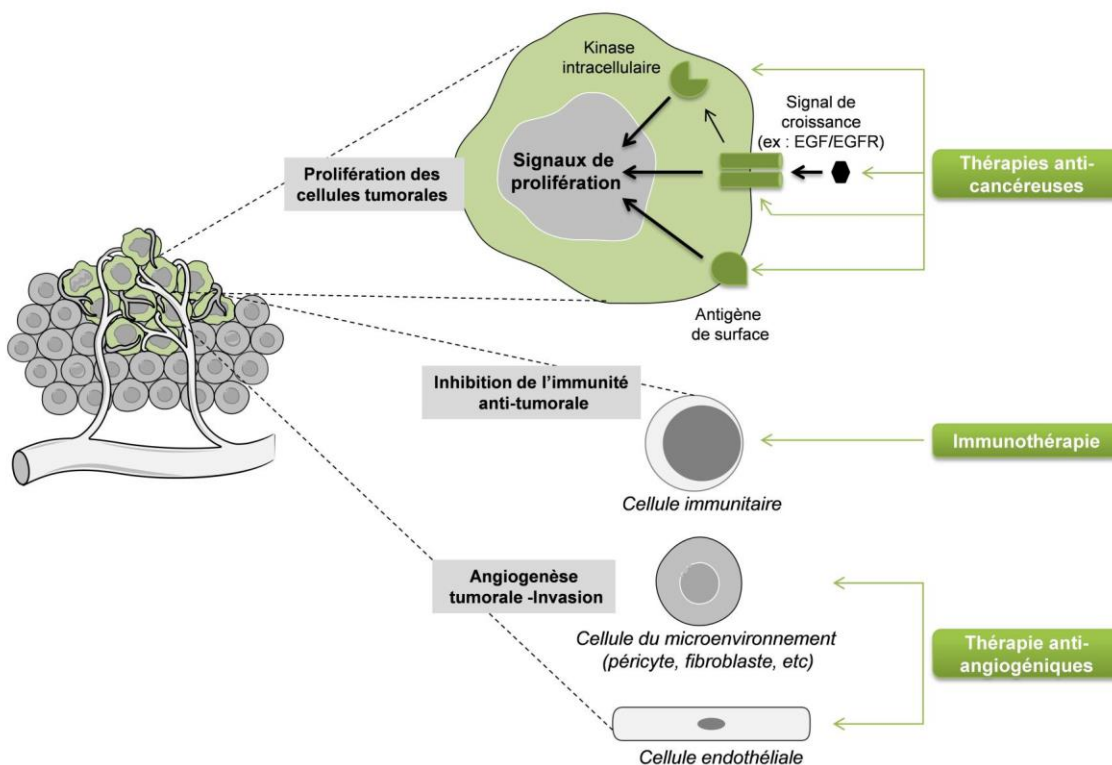


Figure 2 : Stratégies des thérapies ciblées anti-cancéreuses

A savoir :

Un test compagnon est un test diagnostique permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est considéré comme "compagnon" d'utilisation du traitement.

Théranostic (ou théragnostic) est un néologisme qui dérive de la contraction des termes "thérapeutique" et "diagnostic" ; c'est l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur (statut positif ou négatif pour un marqueur binaire).

La plupart des thérapies ciblées dirigées contre les cellules cancéreuses (Figure 1) sont mises en œuvre en fonction du résultat d'un test compagnon correspondant. Les traitements anti-angiogéniques et l'immunothérapie ne sont pas concernés puisqu'ils ciblent principalement des cellules saines et ne cherchent pas à corriger une anomalie génétique.

Les inhibiteurs de BCR-ABL

L'**imatinib** est le chef de file de cette classe qui comporte aujourd'hui 5 molécules. Ce sont des mimétiques de l'ATP qui se fixe à la tyrosine kinase soluble BCR-ABL. Cette protéine provient du réarrangement de l'oncogène Abelson (ABL), également appelé chromosome Philadelphie, correspondant à une translocation chromosomique ayant pour conséquence la juxtaposition des gènes BCR (breakpoint cluster region) et ABL et que l'on retrouve dans certaines leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). BCR-ABL présente une activité kinase accrue responsable d'une stimulation importante de la survie, de la prolifération et de la migration des cellules. Les inhibiteurs de BCR-ABL sont donc des inhibiteurs compétitifs puissants de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL qui s'oppose sélectivement à la prolifération des cellules porteuses de cette anomalie. Toutefois ils sont également

capables d'inhiber l'activité d'autres kinases (voir Tableau 3 pour la liste complète) comme celle du PDGF-R (récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes) et de c-kit, oncogène codant pour le récepteur de SCF (stem cell factor). A noter que des mutations gain de fonction des gènes codant pour KIT et PDGFR sont retrouvées dans 80% des GIST (tumeur stromale gastro-intestinale). L'affinité du nilotinib et du dasatinib pour le site de liaison de l'ATP sur la protéine BCR-ABL étant supérieure, ils permettent de traiter des cancers résistants à l'imatinib. Certains de ces inhibiteurs présentent un intérêt en cas de résistance liée à la sur-activation de kinase SRC (Tableau 3) ou en cas de mutation de la kinase BCR-ABL.

	BCR-ABL	C-Kit	DDR1 DDR2	CSF-1R	RET	FLT-3	SRC	EPH-R	FGFR	PDGFR α/β	VEGFRs
imatinib	x	x	x	x						xx	
dasatinib	x	x					x	x		-x	
nilotinib	x	x						x		xx	
bosutinib	x	x					x			x	
ponatinib	x	x			x	x			x	xx	x

DDR1/2 : discoidin domain receptors, récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase liant le collagène de la matrice extra-cellulaire ;
 CSF-1R : Récepteur du CSF-1 (colony stimulating factor – 1) une cytokine qui contrôle la production, la différenciation et la fonction des macrophages ;
 RET : Rearranged during Transfection, récepteur membranaire oncogène (cancer de la thyroïde) ;
 FLT-3 : Fms-like tyrosine receptor kinase-3 fréquemment impliqué dans les leucémies ;
 SRC : kinases intracellulaires parfois activée en cas de résistance à l'imatinib ;
 EPH-R : récepteurs de l'éphrine (EPH) ;
 FGFR : Récepteur du FGF (Fibroblaste growth factor).

Tests compagnons :

- recherche du chromosome Philadelphie par hybridation in situ ou RT-PCR ± recherche de mutations en cas de résistance au traitement, notamment la mutation T315I,
- recherche des réarrangements des gènes codant pour PDGF-R et c-Kit (+ détection en immunohistochimie de l'expression de KIT).

Indications :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif (Ph+) nouvellement diagnostiquée, en phase chronique (après échec de l'interféron), en phase accélérée ou en crise blastique, chez l'adulte et l'enfant : imatinib et en cas de résistance ou d'intolérance, dasatinib et nilotinib ; bosutinib si les 3 traitements précédents ne sont pas appropriés ; ponatinib en cas de mutation T315I ;
- Leucémie aiguë lymphoblastique (Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie, réfractaire ou en rechute en monothérapie, chez l'adulte : imatinib et en cas de résistance ou d'intolérance, dasatinib voire ponatinib si mutation T315I ;
- Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs et hyper-éosinophiliques associés à des réarrangements du gène du PDGF-R, chez l'adulte : imatinib ;
- GIST Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques, chez l'adulte : imatinib.

L'imatinib est généralement indiqué en 1^e intention, les autres inhibiteurs de BCR-ABL étant souvent utilisés en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib.

Les inhibiteurs d'EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF), appelé selon les nomenclatures EGFR, Erb-B1 ou HER, est impliqué de façon majeure dans l'oncogenèse de nombreux types de cancer d'origine épithéliale (sein, colon, poumon, ORL, pancréas, glioblastome, etc). C'est un récepteur à activité tyrosine kinase intrinsèque qui appartient à une famille de 4 récepteurs, HER1 à 4, capables de s'associer en homo- ou hétéro-dimère. En thérapeutique, 2 cibles principales ont conduit au développement des **anti-EGFR** et des **anti-HER2** selon 2 stratégies : inhibiteurs de kinase à action intracellulaire ou anticorps monoclonaux à action extracellulaire.



Attention

HER2 est un oncogène surexprimé par amplification génique dans 10 à 20% des cancers du sein primitifs et dans 25% des cancers gastriques. C'est un facteur de mauvais pronostic. Seuls les patients surexprimant HER2 seront éligibles pour un traitement par anti-HER2. A l'inverse, le recours aux anti-EGFR ne dépend pas de son niveau d'expression mais parfois de l'existence de mutation.

Inhibiteurs de tyrosine kinase

Ces molécules provoquent une inhibition intracellulaire sélective de la tyrosine kinase du récepteur à l'EGF pour erlotinib et géfitinib, d'autant plus efficace que le récepteur est porteur de mutations activatrices (10% des cancers du poumon). Le lapatinib inhibe également le récepteur ErbB2 (HER2). L'afatinib, mis sur le marché plus récemment, inhibe à la fois EGFR, HER2 et HER4. En bloquant l'activité tyrosine kinase de ces récepteurs, la transduction du signal est suspendue inhibant ainsi la prolifération cellulaire.

Anticorps monoclonaux

On trouve actuellement sur le marché 2 anticorps anti-EGFR, le cetuximab et le panitumumab, le second se distinguant du premier par sa structure d'anticorps humaine. Ceci limite en théorie le risque de réaction d'hypersensibilité immédiate rencontrée lors de l'utilisation du cetuximab qui est un anticorps chimérique

murin/humain. Ces 2 anticorps agissent comme des inhibiteurs compétitifs en se fixant au site de liaison de l'EGF.



Fondamental

Les protéines RAS sont des GTPase situées dans la voie de transmission des signaux de prolifération en aval du récepteur de l'EGF. Environ 50 % des cancers colorectaux portent une mutation activatrice des gènes RAS (majoritairement K-RAS mais aussi N-RAS) entraînant une activation constitutive de la voie de signalisation de l'EGFR indépendamment de l'activation de ce récepteur par son ligand. Il a été montré que cetuximab ou panitumumab sont inefficaces chez les patients porteurs de ce type de mutation et qu'ils ne peuvent donc en bénéficier.

Il existe également 2 anticorps anti-HER2, trastuzumab et pertuzumab. Trastuzumab est un anticorps qui se



lie au sous-domaine IV de HER2 inhibant la transduction du signal. La fraction Fc de l'anticorps permet par ailleurs le recrutement d'effecteurs cellulaires du système immunitaire conduisant à la mort de type ADCC et à la phagocytose des cellules exprimant HER2. Pertuzumab en se liant sur un site différent s'oppose à l'hétéro-dimérisation de HER2 avec HER1 ou HER3 et à la prolifération cellulaire. Pertuzumab induit aussi une mort de type ADCC.

Attention

ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) est un mécanisme de défense au cours duquel les effecteurs cellulaires du système immunitaire, tels que les cellules NK (natural killer), les macrophages ou les neutrophiles, vont détruire par lyse les cellules dont les antigènes de surface ont lié un anticorps

spécifique.

Tests compagnons :

- Surexpression de HER2 par immunohistochimie, confirmée par hybridation in-situ dans les cancers du sein et de l'estomac
- Recherche de mutations activatrices de l'EGFR dans les cancers bronchiques non à petites cellules
- Recherche du statut Ras (K-Ras, N-Ras) par PCR et séquençage dans les cancers colorectaux.

Indications

- Cancer colorectal K-Ras et N-Ras sauvage : cétuximab, panitumumab
- Cancer de la tête et du cou (ORL) : cétuximab
- Cancer bronchique non à petites cellules avec (géfinitinib, erlotinib, afatinib) ou sans (erlotinib) mutation activatrice de l'EGFR
- Cancer du sein HER2+ : trastuzumab (± pertuzumab), lapatinib (association possible de trastuzumab avec lapatinib : action synergique)
- Cancer de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique HER2+ : trastuzumab
- Cancer du pancréas : erlotinib

Les anti-angiogéniques

L'angiogenèse, c'est-à-dire le développement de nouveaux vaisseaux par prolifération et par ramification à partir de vaisseaux sanguins existants, joue un rôle important dans la croissance (en apportant oxygène et nutriments) et le processus métastatiques des tumeurs malignes. Le principal régulateur des processus angiogéniques est le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Le VEGF est en fait un terme générique pour une famille de facteurs de croissance (VEGF-A, B, C, D et PlGF pour Placental growth factor) pouvant se lier à 3 types de récepteur : VEGF-R1, R2 et R3. C'est l'interaction du VEGF-A avec le VEGF-R2 exprimé à la surface des cellules endothéliales qui représente la principale cible des traitements anti-angiogéniques. Ces traitements sont constitués de molécules qui vont s'opposer aux effets induits par le VEGF selon 2 stratégies d'inhibition, extracellulaire ou intracellulaire.

Inhibiteurs de tyrosine kinase des VEGF-Rs

Il existe plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase des récepteurs du VEGF (Tableau 1) qui agissent par blocage compétitif du site de l'ATP. Ils inhibent au minimum le récepteur R2 mais aussi dans certains cas les récepteurs R1 et R3 du VEGF ainsi que d'autres kinases de récepteur ou solubles (Tableau 4 pour la liste complète des cibles). On retrouve des cibles communes avec les inhibiteurs de BCR-ABL (C-kit, CSF-1R, RET, FLT-3, PDGFR, FGFR). Le sorafenib est par ailleurs un inhibiteur des sérine/thréonine kinases Raf, sauvages ou mutées, de même que le régorafénib qui inhibe aussi le récepteur Tie2 des angiopoïétines ; le vandetanib inhibe également l'EGFR.

On remarque ainsi que ces inhibiteurs multi-kinases sont en réalité capables à la fois :

- de limiter l'angiogenèse en agissant sur des cibles endothéliales (VEGF-Rs, Tie2, FGFR) et du stroma tumoral (PDGFR β qui favorise le recrutement des péricyte et la maturation des vaisseaux) → effet antiprolifératif indirect en affamant la tumeur
- de réduire l'activité de protéines oncogéniques exprimées par les cellules cancéreuses (C-Kit, Raf, RET, etc) responsable d'un effet antiprolifératif direct.

tableau1.pdf

Neutralisation extracellulaire du VEGF

Le bévacicumab a été le premier traitement anti-angiogénique mis sur le marché en 2005. C'est un anticorps monoclonal neutralisant qui se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGF-R1 et VEGF-R2, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

L'aflibercept n'est pas un anticorps monoclonal. Il s'agit d'une protéine de fusion comprenant les domaines

extracellulaires des récepteurs VEGF-R1 et R2, ainsi que la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1. On l'appelle également VEGF-trap, car il va lier le VEGF- A, avec une meilleure affinité que le bevacizumab, mais également le VEGF-B et le PlGF (des ligands sélectifs du VEGF-R1). Ainsi l'aflibercept se comporte comme un récepteur soluble à longue demi-vie grâce à son fragment Fc.



Attention

Le ranibizumab (Lucentis®) est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le VEGF-A empêchant la liaison de ce dernier à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, qui contribue à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Cette pathologie de l'œil est fréquente (2.3% après 65 ans) et son incidence en constante augmentation. La similitude de mécanisme d'action entre ranibizumab et bévacizumab a conduit à l'utilisation hors AMM (à ce jour) mais à moindre coût du bévacizumab en injection intravitréenne par les ophtalmologistes.

Tests compagnons

Il n'existe aucun marqueur pronostic de réponse au traitement anti-angiogénique. La survenue d'une hypertension artérielle serait corrélée à la réponse thérapeutique mais cette observation nécessite encore d'être validée.

La recherche de mutation de RET peut orienter le choix thérapeutique, sachant que le traitement par vandétanib est plus efficace dans les cancers médullaires de la thyroïde porteur d'une mutation de RET.

Indications

Remarque générale : étant donné le rôle de l'angiogenèse dans le développement des métastases, les traitements anti-angiogéniques sont généralement réservés aux tumeurs solides au stade métastatique ou à un stade avancé.

- GIST non résecables et/ou métastatiques, chez l'adulte, après échec de l'imatinib (donc exprimant KIT) : sunitinib
- Cancer du rein avancé ou métastatique : bévacizumab, sunitinib, sorafénib, pazopanib, axitinib
- Tumeur neuro-endocrine du pancréas (2% des cancers du pancréas) : sunitinib
- Carcinome hépatocellulaire : sorafénib
- Cancer colorectal métastatique: bévacizumab, aflibercept (en 2e ligne + FOLFIRI), régorafénib (en 3e ligne)
- Cancer du sein métastatique : bévacizumab (1e ligne)
- Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stade avancé ou 1e récurrence) : bévacizumab
- Cancer bronchique non à petites cellules métastatique : bévacizumab (1e ligne)
- Sous-type histologique de sarcome des tissus mous avec une composante angiogénique : pazopanib
- Carcinome thyroïdien : vandétanib



Attention

Les tumeurs du rein sont une indication privilégiée des anti-angiogéniques. En effet, l'adénocarcinome rénal à cellules claires est fréquemment caractérisé par une inactivation somatique du gène suppresseur de tumeur von Hippel-Lindau (VHL), conduisant à l'activation de gènes régulés par l'hypoxie, comme le VEGF et le PDGF.

Les inhibiteurs de RAF

B-RAF (B rearrangement activated fibrosarcoma) est une sérine/thréonine kinase soluble intervenant dans la voie de signalisation des MAP kinases. Les mutations conduisant au remplacement de la Valine en position 600 par l'acide glutamique dans plus de 90% des cas (V600E) induisent une activation constitutive de la protéine et une prolifération incontrôlée. Vémurafénib et dabrafénib ont été développés pour inhiber ces formes mutées de B-RAF que l'on retrouve dans 40 à 60% des mélanomes.

Indication : mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (test compagnon : recherche de la mutation par PCR).

Les inhibiteurs de mTOR

La protéine mTOR, pour mammalian target of rapamycin, est une sérine/thréonine kinase se trouvant en aval de nombreux signaux de croissance, notamment l'activation des récepteurs à activités tyrosine kinase comme l'EGFR. Cette voie est également capable d'induire l'angiogenèse et contrôle certains paramètres métaboliques (métabolisme des lipides et du glucose). Elle est très souvent dérégulée dans les cancers.

Le temsirolimus, utilisable par voie injectable, est un inhibiteur sélectif mais indirect de mTOR. En effet, il forme un complexe avec une immunophiline cytoplasmique, la protéine FKBP-12, puis ce complexe se lie à son tour à la protéine mTOR et en inhibe l'activité. L'inhibition de mTOR se traduit par un arrêt du cycle cellulaire (effet antiprolifératif) et une inhibition de la synthèse du VEGF (effet anti-angiogénique). L'évérolimus est un analogue utilisable par voie orale. Il n'y a pas de test compagnon mais les inhibiteurs de mTOR sont généralement indiqués pour des cancers où l'angiogenèse ou les signaux EGFR/HER jouent un rôle important.

Indications :

- Cancer du rein (après échec des anti-angiogéniques) : évérolimus, temsirolimus
- Cancer du sein (en association à exemestane) : évérolimus
- Tumeur neuro-endocrine du pancréas : évérolimus
- Lymphome de cellules du manteau : temsirolimus



Attention

Les inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus, tacrolimus) sont également indiqués dans la prévention du rejet du greffon, dans le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville ou de la dermatite atopique. De plus, certains de ces inhibiteurs entrent dans la composition des stents actifs et s'opposent à la prolifération des cellules endothéliales et à la resténose après angioplastie coronaire.

Autres inhibiteurs de kinase

Ruxolitinib est un inhibiteur de l'activité kinase des JAK (Janus Associated Kinase) 1 et 2 empêchant ainsi la phosphorylation de STAT3 et la prolifération cellulaire. Il est indiqué dans la prise en charge de la myélofibrose associée à une mutation de JAK2 (pathologie rare).

Crizotinib est un inhibiteur de 3 récepteurs à activité tyrosine kinase :

- ALK (anaplastic lymphoma kinase) et ses variants oncogéniques (variant de fusion comme EML4-ALK et NPM-ALK et certaines mutations). La protéine ALK dont le ligand est encore inconnu appartient à la superfamille des récepteurs à l'insuline. Un remaniement d'ALK est observé dans 3 à 5 % des cancers du poumon, plutôt chez des non fumeurs.
- HGFR (Hepatocyte growth factor receptor), également appelé c-Met, un oncogène exprimé dans les cellules épithéliales. Les amplifications du gène c-Met concernent environ 5% des cas de cancer du poumon.
- ROS1, comme ALK, appartient à la superfamille des récepteurs à l'insuline. Ses mutations ou amplifications se retrouvent dans 2 % des cancers du poumon, également plutôt chez des non fumeurs.

Cet effet inhibiteur se traduit par une inhibition de la croissance et une induction de l'apoptose. Crizotinib est indiqué dans le traitement des cancers du poumon non à petite cellules, localement avancé ou métastatique positif pour ALK (recherche par hybridation in situ des réarrangements du gène).

Ibrutinib se lie de façon covalente à la tyrosine kinase de Bruton (BTK) dont il inhibe l'activité. La BTK intervient dans les voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines contribuant ainsi à la circulation, au chimiotactisme et à l'adhésion des cellules B. Ibrutinib est indiqué dans le cadre d'une protocole temporaire d'utilisation (PTU) chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM), de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ou réfractaire (il n'y a pas de test compagnon).

Autres thérapie ciblées per os

Thalidomide et lenalidomide sont des molécules immuno-modulatrices et anti-inflammatoires (diminution des sécrétions de TNF α , IL-6, IL-1, IL-12) pour lesquelles on a mis en évidence des propriétés anti-angiogéniques liées à l'inhibition des signaux dépendant du VEGF et du FGF. Le lenalidomide induit par ailleurs la prolifération des lymphocytes T, la production d'IL-2 et d'INF γ et augmente l'activité cytotoxique des cellules NK.

Indication : myélome multiple, syndrome myélodysplasique (uniquement lenalidomide).

Les rétinoïdes (trétinoïne et bexarotène) sont des dérivés de la vitamine A qui se lient au récepteur RXR (retinoid X receptor) permettant d'induire la différenciation cellulaire des cellules cancéreuses indifférenciées. Cette différenciation diminue le caractère hyper-prolifératif et invasif des cellules tumorales.

Trétinoïne est indiquée dans le traitement d'induction ou en rechute de la leucémie aigüe promyélocytaire. Bexarotène est indiqué dans les manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotrophes.

Anti-CD

Anti-CD20

Le CD20, pour cluster of differentiation 20, est un antigène de surface exprimé par l'ensemble des lymphocytes B et des cellules B lymphomateuses. Cette cible se distingue des précédentes par le fait qu'elle n'a pas de propriété oncogénique (présent sur les cellules saines ou tumorales): c'est un antigène passif.

Le rituximab fut le 1^e anticorps monoclonal, mis sur le marché en 1998 en France, ciblant le CD20. Il a révolutionné la prise en charge des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH). C'est une IgG1 capable d'induire différentes réponses cytotoxiques dépendantes du complément (CDC : complement dependent cytotoxicity) ou de l'anticorps (ADCC) ainsi que la mort par apoptose et une radiosensibilisation.

L'ofatumumab est également un anticorps anti-CD20 qui serait efficace en cas de résistance au rituximab car se liant sur un autre épitope.

Indications des anti-CD20 :

- LNH en rechute ou réfractaire : rituximab
- LNH CD20+ : rituximab (recherche de CD20 par marquage des cellules sanguines et analyse par cytométrie en flux)

- Lymphome folliculaire : rituximab
- Leucémie lymphoïde chronique : rituximab, ofatumumab
- Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), polyangéite microscopique : rituximab

Anti-CD3/EpCAM

Catumaxomab est un anticorps monoclonal hybride (rat/souris) bispécifique ciblé contre 2 antigènes : EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) surexprimé à la surface des cellules de carcinome et CD3, un antigène des lymphocytes T. Son fragment Fc lui permet par ailleurs d'être reconnu par les cellules du système immunitaire. Il s'agit donc d'un anticorps trifonctionnel qui va induire une cytotoxicité directe (CDC, ADCC) et rapprocher les cellules cancéreuses de carcinome des cellules immunitaires facilitant une réponse immunitaire anti-tumorale. Cet anticorps est utilisé exclusivement en perfusion intra-péritonéale pour le traitement de l'ascite maligne des patients atteints de carcinome EpCAM+.

Immunothérapie

L'**ipilimumab** est un anticorps monoclonal qui reconnaît et inhibe l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). Celui-ci est un régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T. Ainsi, l'ipilimumab en bloquant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4, active les lymphocytes T, favorise leur prolifération et leur infiltration dans les tumeurs aboutissant à la mort des cellules tumorales. Le mécanisme d'action de l'ipilimumab est donc indirect, en activant la réponse immunitaire anti-tumorale (Figure 2).

L'ipilimumab est indiqué dans le mélanome métastatique (il n'y a pas de test compagnon).

L'immunothérapie est en plein essor actuellement, avec plusieurs molécules en développement clinique (ex : Nivolumab approuvé au Japon en juillet 2014 qui est un anti-PD-1, inhibant un autre régulateur négatif des lymphocytes T).

Pharmacocinétique

Les **inhibiteurs de kinases** sont tous biodisponibles par voie orale (à l'exception du temsirolimus) mais à des niveaux variables (15 à 98%). Cette biodisponibilité peut dans certains cas être modifiée (réduite ou augmentée) par l'alimentation notamment si les repas sont riches en lipides (ex : imatinib, lapatinib). Afin de limiter la variabilité intra-individuelle, il convient de toujours administrer ces médicaments au même moment de la journée, à jeun ou au cours d'un repas selon les recommandations du RCP (résumé des caractéristiques du produit, Tableau 1). Les inhibiteurs de l'activité kinase de l'EGFR ou de HER2 sont moins solubles si le pH est supérieur à 5 et donc moins bien absorbés.

La liaison aux protéines plasmatiques est très importante.

Le système des cytochromes (CYP3A4/5 surtout, mais aussi CYP1A2, CYP2C19 et UGT1A1) joue un rôle important dans le métabolisme des inhibiteurs de kinase et certains de ces inhibiteurs sont des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques d'où un nombre très important d'interactions médicamenteuses. Parfois ils influencent même leur propre métabolisme. Certains métabolites ont une activité anti-cancéreuse similaire à la molécule mère et parfois des demi-vies prolongées.

Elimination fécale (majoritairement), urinaire, ou mixte selon les molécules. En conséquence une adaptation posologique peut être requise en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (le plus souvent) selon les molécules. Les demi-vies sont variables selon les molécules (Tableau 1).

En raison d'une importante variabilité inter- et/ou intra-individuelles, quelques équipes réalisent un suivi des concentrations plasmatiques de certains inhibiteurs de kinase (ex : imatinib, erlotinib) afin d'ajuster les posologies.

Les **biothérapies** sont des macromolécules de structure protéique administrable uniquement par voie parentérale. C'est la voie intraveineuse qui est recommandée le plus souvent mais d'autres voies sont exploitables, comme par exemple la voie sous-cutanée ou intrathécale pour le trastuzumab. Les anticorps monoclonaux subissent une dégradation assimilable au catabolisme protéique. Ils ont généralement des demi-vies longues de plusieurs jours, ce qui conditionne le rythme d'administration (toutes les 1 à 4 semaines). Leur clairance est notamment régulée par l'interaction avec un récepteur endothélial au fragment

Fc (FcRn) présent sur les cellules endothéliales, monocytaires, épithéliales qui protège les IgG de leur dégradation (notamment par un recyclage intracellulaire). Des différences de demi-vies entre anticorps murins (< 7j) et humanisés/humains (≈20j) s'expliquent par une affinité différente des IgG1 murines pour le récepteur FcRn et par la formation d'éventuels anticorps neutralisants. La clairance est également modifiée si il y a internalisation du complexe anticorps/récepteur qui entraîne, soit une dégradation de l'anticorps, soit une diminution de l'expression membranaire du récepteur ciblé et donc de sa fonction oncogénique. C'est une réaction saturable qui justifie le recours à une dose de charge pour certains anticorps (ex : cetuximab).

Résistance

S'agissant des thérapies ciblées, récentes pour la plupart, les mécanismes de résistance connus à ce jour sont peu nombreux mais certains sont bien caractérisés et peuvent même faire l'objet d'une recherche diagnostique :

- Mutation de la cible (ex : BCR-ABL)
- Amplification génique → surexpression de la cible
- Mise en place ou amplification des voies de signalisation alternatives

Contre-indications

L'utilisation des thérapies ciblées anti-cancéreuses n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents par manque de données sur l'efficacité et la tolérance, à l'exception de l'imatinib pour les indications hématologiques.

Pour les biothérapies : contre-indication en cas d'hypersensibilité aux protéines murines (pour les anticorps murins et humanisés) ou aux anticorps monoclonaux recombinants humains eux-mêmes.

Les inhibiteurs de kinase sont à utiliser avec précautions chez l'insuffisant hépatique. Par contre il n'y a pas de précaution particulière chez l'insuffisant rénal ou le sujet âgé.

A l'inverse les immuno-modulateurs anti-angiogéniques (thalidomide et lénalidomide) doivent faire l'objet d'une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Des précautions d'emploi sont à respecter en fonction des différentes toxicités (ex : HTA, insuffisance cardiaque, allongement de l'espace QT, risque thrombo-embolique, toxicité respiratoire, toxicité hématologique, etc).

Grossesse et allaitement

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation des thérapies ciblées anti-cancéreuses chez la femme enceinte. En revanche les études chez l'animal ont montré une toxicité conduisant à des malformations chez le fœtus. Les thérapies ciblées sont donc contre-indiquées pendant la grossesse et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et les quelques semaines (pour les inhibiteurs de kinase) à quelques mois (pour les anticorps monoclonaux) qui suivent son arrêt. Pourtant, en cas de nécessité absolue le traitement pourra être entrepris si les bénéfices escomptés justifient le risque pour le fœtus. La femme devra être informée des risques encourus.

Les effets sur le sperme étant inconnus, une contraception efficace pour le couple doit être utilisée en cas de traitement chez l'homme.

Certains inhibiteurs de kinase présentent une forte excrétion dans le lait ; l'allaitement doit donc être interrompu pendant le traitement et les mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Cas particuliers du thalidomide et du lenalidomide : en raison du risque tératogène et des concentrations élevées retrouvées dans le sperme, une contraception est obligatoire chez la femme (dispositif intra-utérin, implant, progestatif + méthode mécanique) ET chez l'homme (préservatif). Par ailleurs, le risque thrombo-embolique associé à ces molécules anti-cancéreuses implique de ne pas avoir recours à une contraception hormonale œstro-progestative qui majore ce risque.

Rétinoïdes : des recommandations similaires sont applicables avec les rétinoïdes chez les femmes en âge de procréer. De même on évitera une contraception hormonale en raison de l'effet inducteur enzymatique des rétinoïdes.

Effets indésirables

Bien que leur action soit plus ciblée que celles des chimiothérapies conventionnelles, les thérapies ciblées anti-cancéreuses ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Le profil des effets secondaires est différent (pas ou peu myélotoxique, très rare cas d'alopécie), généralement moins sévère, mais peut retentir de façon importante sur la qualité de vie des patients. Il existe ainsi un risque d'une moindre observance au traitement et parfois la nécessité de réduire les posologies voire d'interrompre le traitement.

Effets les plus fréquents

• Fatigue, asthénie

Effet indésirable très fréquent qui concernent quasiment toutes les thérapies ciblées → altération de la qualité de vie +++ . Il convient de rechercher et traiter si possible les causes et les comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, anorexie, douleurs, troubles du sommeil, syndrome dépressif ou stress émotionnel, anémie, hypothyroïdie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, déshydratation, etc).

• Troubles digestifs :

o **Diarrhées** : concernent **plus de 50% des patients** traités par thérapies ciblées, elles sont parfois très sévères (nécessitent l'arrêt du traitement). Les mécanismes sont variables : diarrhée sécrétoire avec fuite d'électrolytes (Cl⁻) et d'eau pour les anti-EGFR, dommage ischémique avec les anti-angiogéniques, origine immunitaire avec ipilimumab. Une modification de l'alimentation et l'utilisation d'anti-diarrhéiques sont parfois nécessaires.

o **Nausées, vomissements** : effet indésirable très fréquent avec les thérapies ciblées, notamment orales, mais de sévérités bien inférieures à celle des anti-cancéreux cytotoxiques → impact sur la qualité de vie, l'observance et la biodisponibilité (le patient ne doit pas renouveler la prise médicamenteuse en cas de vomissement). Fréquents (> à 10 %) avec lapatinib, temsirolimus, sorafénib, sunitinib, pazopanib, afatinib, nilotinib et imatinib (31 à 90% mais souvent transitoire). La prise en charge repose sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques et l'utilisation d'antiémétiques de type dopaminergique.

o **Dysgueusie** : sunitinib, axitinib, vandétanib.

o **Mucites, xérostomie** (sécheresse buccale), **aphtes, ulcération, stomatites** : inhibiteurs de mTOR, anti-angiogéniques (sorafénib, bévacizumab), anti-EGFR (panitumumab).

• Réactions cutanées :

o **Inhibiteurs BCR-ABL** : rash, urticaire, exanthème au niveau du tronc.

o **Inhibiteurs d'EGFR** : sécheresse cutanée, prurit, éruption pustuleuse de type acnéiforme ou folliculite sans comédon, atteinte du visage, du cuir chevelu et du tronc, parfois associés à une hypertrichose et une trichomégalie (pousse anormale des cils). Cette toxicité touche 50 à 80% des patients, peut parfois être grave, est généralement réversible et a un impact important sur la qualité de vie. Un traitement prophylactique par une tétracycline per os pendant 6 à 8 semaines, des corticoïdes et une crème émolliente permettent de diminuer la sévérité des réactions.

o **Alopécie et paronychies** pour les anti-EGFR, le sorafénib et le sunitinib.

o **Inhibiteurs de BRAF** : carcinome épidermoïde cutané.

o **Pigmentation ou dépigmentation de la peau** : sunitinib.

o **Photosensibilisation et syndrome sec** : rétinoïdes.

o **Syndrome main-pied** (voir description dans le chapitre des « cytotoxiques anti-cancéreux ») : sorafénib, axitinib, vandétanib, regorafenib, aflibercept, inhibiteurs de mTOR.

o **Prurit (+ rash)** : lénalidomide, inhibiteurs de mTOR (traitement par anti-histaminiques et corticoïdes).

Autres effets indésirables

- **Réaction d'hypersensibilité immédiate** : toutes les biothérapies + temsirolimus → dans certains cas prémédication indispensable (anti-histaminique H1 ± corticoïdes).

- **Syndrome de lyse tumorale** : rituximab.

- **Syndrome de relargage des cytokines** : avec les anti-CD20, syndrome sévère dans 5 à 10% des cas qui associe fièvre, frisson, asthénie, céphalée, œdèmes, hypotension, prurit, rash, etc → prémédication avec anti-histaminique H1, corticoïdes et paracétamol.

- **Toxicité hématologique** (lymphopénie, neutropénie, thrombopénie), surtout avec les inhibiteurs de BCR-ABL, les anti-CD20, anti-CD30 et inhibiteurs de mTOR. Egalement possible avec sunitinib, sorafénib, pazopanib, lénalidomide → risque infectieux et hémorragique imposant une surveillance de la NFS.

- **Hyperleucocytose** : trétinoïne.

- **Hypogammaglobulinémie avec rituximab** : risque infectieux à prendre en compte.

- Troubles cardiovasculaires

o allongement de l'espace QT pour le dasatinib, nilotinib et sunitinib, vandétanib, vémurafenib, crizotinib (surveillance de l'ECG et du ionogramme, K⁺, CA2⁺)

o risque d'insuffisance cardiaque pour dasatinib, sunitinib, sorafénib et surtout avec les anti-HER2 (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) →surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire. A l'inverse de la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines, elle semble réversible dans le cas des anti-HER2.

o Hypertension artérielle (HTA) très fréquente, parfois sévère, avec tous les anti-angiogéniques (inhibiteurs de kinase ou biothérapies) qui seraient responsables d'une raréfaction vasculaire d'où une augmentation des résistances vasculaires systémiques auquel s'ajoute une inhibition de la synthèse du monoxyde d'azote (le VEGFR stimule la NO synthase endothéliale). Un traitement antihypertenseur peut s'avérer nécessaire. L'HTA ne constitue pas une contre-indication. On retrouve généralement une protéinurie associée.

o Risque thromboembolique (AVC, infarctus) avec les anti-angiogéniques, thalidomide et lénalidomide.

o Risque hémorragique avec les anti-angiogéniques (épistaxis, gingivorragies très fréquents, hémoptysies plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer du poumon, risque d'hémorragie gastro-intestinale parfois fatale).

- **Déhiscence des cicatrices et retard de cicatrisation** : anti-angiogéniques et inhibiteurs de mTOR →le traitement doit être interrompu avant et/ou après toute chirurgie (plusieurs semaines dans le cas des biothérapies en raison de leur longue demi-vie).

- **Troubles électrolytiques** : hypomagnésémie avec panitumumab.

- **Hyperlipidémie, hyperglycémie** : rétinoïdes, inhibiteurs de mTOR.

- **Rétention hydrique**, œdèmes des membres inférieurs, œdèmes peri-orbitaires pour imatinib.

- **Toxicité hépatique** : crizotinib.

- **Douleurs musculo-squelettiques** avec dasatinib, imatinib, nilotinib, sunitinib, pazopanib, inhibiteurs de BRAF, qui peuvent être soulagés par le paracétamol ou les AINS.

- **Dysthyroïdie, hypothyroïdie** : sunitinib, pazopanib, axitinib, vandétanib, lénalidomide, rétinoïdes →surveillance TSH et T4.

- **Céphalées** avec le dasatinib et le nilotinib.

- **Constipation** : thalidomide et lénalidomide.

- **Anorexie** avec lapatinib, gefitinib, axitinib ou prise de poids avec l'imatinib, pazopanib.

- **Toxicité respiratoire** : dyspnée, toux, risque de pneumopathie interstitielle (rare mais grave) avec les Anti-EGFR/HER2, le lénalidomide, les inhibiteurs de mTOR.

- **Troubles neurologiques** : somnolence, troubles de l'humeur, neuropathie périphérique avec thalidomide et lénalidomide, hypertension intracrânienne avec trétinoïne.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses concernent majoritairement les anti-cancéreux oraux.

Modification de l'absorption

Pour de nombreux inhibiteurs de kinase (dasatinib, nilotinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib), la solubilité est pH dépendante. L'administration concomitante d'un traitement augmentant le pH gastrique est à éviter car elle diminue la solubilité et l'absorption de ces molécules. C'est le cas avec les anti-acides (hydroxyde d'aluminium et magnésium), les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti- H2. On évitera également l'association de tous les anti-cancéreux oraux avec le charbon, les résines chélatrices et les topiques gastro-intestinaux.

Modification du métabolisme hépatique

Les inhibiteurs de kinases sont métabolisés au niveau hépatique par le CYP3A4 principalement. Les associations avec des inducteurs ou des inhibiteurs de cette isoenzyme sont donc déconseillées.

- Effet des inhibiteurs enzymatiques sur les inhibiteurs de kinases

La concentration plasmatique des inhibiteurs de kinase est augmentée en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés, les macrolides, le ritonavir, le jus de pamplemousse...

- Effet des inducteurs enzymatiques sur les inhibiteurs de kinases

Leur concentration sera diminuée en présence d'inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, les anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine...), le méprobamate, l'aprépitant, le millepertuis, le tabac. De plus il existe une compétition avec d'autres substrats du CYP3A4 comme le bocéprévir (association contre-indiquée).

Effet inhibiteurs propres à certains inhibiteurs de kinase

Le sorafenib, l'erlotinib, le nilotinib et l'imatinib inhibe le CYP2C9, dont les AVK sont substrats. Une telle association entraîne donc une augmentation des concentrations en AVK, et du risque hémorragique. Un contrôle régulier de l'INR doit être instauré. Si l'INR ne peut être stabilisé, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

In vitro le crizotinib, le lapatinib, le nilotinib et l'imatinib inhibent le CYP3A4. Il faut donc éviter l'association avec les médicaments à marge thérapeutique étroite ou à risque substrats de cette enzyme : pimozide, quinidine, ciclosporine, morphiniques (fentanyl, oxycodone), ergotamine, dihydroergotamine, ...

Le vémurafénib est inducteur du CYP3A4 et inhibiteur du CYP1A2.

Action sur l'O-glycuroconjugaison

In vitro, l'imatinib inhibe l'O-glycuroconjugaison du paracétamol. La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de l'imatinib et du paracétamol, en particulier, avec de fortes doses de paracétamol.

Médicaments augmentant l'espace QT

Compte tenu de l'allongement de l'espace QT avec le sunitinib, le vadétanib, le dasatinib et le nilotinib, ils ne doivent pas être associés avec d'autres molécules l'allongeant également (neuroleptiques, macrolides, quinolones, certains anti-arythmiques, certains antihistaminiques...) du fait du risque de torsade de pointe. L'association est également délicate avec les médicaments bradycardisants : crizotinib, thalidomide.

Il convient de **ne pas associer des anti-angiogéniques entre eux**. En effet, une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) a été fréquemment rapportée chez des patients traités par l'association bévacizumab et sunitinib. De plus, une hypertension (incluant des poussées hypertensives), une créatininémie élevée et des symptômes neurologiques ont été observés chez certains de ces patients.

Augmentation du risque hémorragique avec les inhibiteurs de BCR-ABL (risque de thrombopénie) et les anti-angiogéniques : il conviendra d'être prudent en cas d'association avec des anti-coagulants ou des anti-agrégants plaquettaires. Un délai de 10 jours doit être respecté entre le début d'un traitement par bévacizumab et la fin d'un traitement anticoagulant ou par aspirine > 325 mg/j.

Risque thromboembolique :

Eviter l'association de thalidomide et lénalidomide avec les agents stimulant l'érythropoïèse.

Risque d'hypertension intracrânienne en cas d'association de trétinoïne et d'une cycline : association contre-indiquée.

Associations

Les thérapies ciblées (per os ou injectables) peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec des anti-cancéreux cytotoxiques, d'autres thérapies ciblées voire de l'hormonothérapie. A titre d'exemple, le lapatinib est indiqué dans le cancer du sein en association soit avec la capécitabine, le trastuzumab, ou un anti-aromatase.

Les anticorps monoclonaux peuvent être utilisés comme des vecteurs :

- **Ibritumomab-tiuxetan** est un médicament radio-pharmaceutique comprenant un anticorps anti-CD20 lié de manière covalente à un agent chélateur auquel on ajoute extemporanément de l'Yttrium 90 radioactif. Ce médicament permet une irradiation ciblée des cellules exprimant le CD20. Il est indiqué dans le LNH folliculaire

- **Brentuximan-vedoxin** est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30, un antigène membranaire exprimé, entre autres, par les cellules de lymphome hodgkinien. Cet anticorps est conjugué à un agent cytotoxique, la monométhyl auristatine E, un dérivé de la vinblastine. Quatre molécules de cytotoxique sont liées par un linker à une molécule d'anticorps et seront libérées après internalisation du couple CD30/anticorps. Ce médicament est indiqué dans le lymphome hodgkinien CD30+ et le lymphome anaplasique à grandes cellules.

- **Gemtuzumab-ozagamicine** est un anticorps anti-CD33 couplé à la calicheamicin, un antibiotique antitumoral. Il est disponible en ATU pour le traitement de la leucémie aigüe myéloïde CD33+.

- **Trastuzumab-emtansine** (TDM-1) est le couplage d'un anticorps anti-HER2 et d'un cytotoxique appartenant à la famille des poisons du fuseau (emtansine). Lorsque l'anticorps se fixe au récepteur HER2, il est internalisé et les enzymes lysosomales vont libérer le cytotoxique qui pourra alors exercer son effet sur le fuseau mitotique et bloquer la prolifération cellulaire. Ce médicament (Kadcyla®) a reçu une AMM européenne en novembre 2013 pour la prise en charge du cancer du sein HER2+

Modalités pratiques et conseils au patient

La prescription des thérapies ciblées anti-cancéreuses est réservée aux spécialistes en oncologie. Les formes injectables (biothérapies) sont toutes réservées à l'usage hospitalier. La plupart des inhibiteurs de kinases utilisables par voie orale sont disponibles en officine de ville. Quelques spécialités sont disponibles uniquement en rétrocession, soit parce qu'elle relève du statut de l'ATU, soit parce qu'elles viennent d'obtenir leur première AMM (période transitoire de quelques mois avant la commercialisation en officine de ville).

Pour Lucentis®, inscrit sur la liste I, la prescription est réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Le pharmacien d'officine a un rôle de premier plan dans la prévention et la gestion des effets secondaires fréquents induits par les thérapies ciblées anti-cancéreuses et notamment les traitements per os : diarrhées, hypertension artérielle, rash acnéiforme, syndrome mains-pieds... en particulier par les conseils hygiéno-diététiques appropriés.

Conseils à délivrer au patient lors d'un traitement par inhibiteurs de kinase :

- Signaler au patient l'importance du respect de la prescription et de la poursuite du traitement, même face à la survenue d'effets secondaires. Le patient ne doit jamais ni modifier, ni interrompre son traitement sans l'avis du spécialiste. Néanmoins le patient devrait savoir reconnaître les effets indésirables graves qui doivent conduire à une réduction de dose ou un arrêt du traitement.
- En cas d'oubli d'une prise : ne jamais chercher à rattraper cet oubli. Ne jamais doubler la prise suivante ni augmenter le nombre de prise. Le traitement doit être continué en notant cet oubli sur le carnet de suivi. Il en est de même en cas de vomissement juste après la prise.
- Ne pas entreprendre d'automédication, sans avis médical ou pharmaceutique.

- Limiter l'exposition au soleil (écran solaire, chapeau).
- Rassurer le patient sur le fait que les nausées, plus ou moins associées aux vomissements, sont transitoires. Si les symptômes persistent un traitement anti-émétique (métoclopramide, dompéridone) devra être instauré.
- La diarrhée devra être traitée par des anti-diarrhéiques, en cas d'échec des mesures diététiques.
- Pour éviter l'apparition d'un syndrome mains-pieds des mesures préventives sont à prendre :
 - Traiter l'éventuelle hyperkératose plantaire préexistante par décapage doux chez un pédicure et l'application de crèmes émoullientes et kératolytiques.
 - Eviter les chaussures trop serrées ou avec talons trop hauts. Le port de chaussettes en coton et de semelles absorbantes (à base de gel ou de mousse) est conseillé.
- En cas de syndrome mains-pieds établi :
 - Le traitement curatif repose sur l'utilisation de topiques kératolytiques à base d'urée (Xérial® 30 ou 50) ou d'acide salicylique (20 à 30 %), éventuellement associés à un dermocorticoïde de classe IV (Dermoval® Diprolène®) le soir pendant 10 à 15 jours en cas de lésions inflammatoires.
 - Le patient peut être soulagé par des bains de pieds et de mains à l'eau froide.
- Un rash acnéiforme fréquent peut apparaître dans les 2 premières semaines de traitement par anti-EGFR atteignant son pic dans la 6ème semaine. Les localisations préférentielles concernent les zones séborrhéiques du visage et la face antérieure du thorax. La prise en charge fait appel à l'usage d'émoullients, d'antibiotiques locaux ou généraux (cycline), de dermocorticoïdes et/ou d'antihistaminiques selon la sévérité des lésions.
- Informer les patients de la survenue possible d'une sécheresse cutanée (xérose) favorisant le prurit. Il faut éviter les cosmétiques contenant de l'alcool (parfum, après-rasage, gels, lotions), utiliser un savon surgras et appliquer une crème émoulliente.
- En cas de sécheresse buccale ou de mucite : bains de bouche avec antifongique si nécessaire.

Surveillance :

- Contrôle de la pression artérielle par automesure ou à la pharmacie ou chez le médecin traitant
- Mesure de la température corporelle. Une fièvre doit amener à consulter.
- Surveillance régulière du poids (rétention hydrique sévère)
- Surveillance de la fréquence des selles. Si plus de 4 selles/j, prévenir le médecin.
- Contrôle de la NFS (anémie, cytopénie, thrombopénie), des fonctions hépatiques (bilirubine, transaminases et PAL) et rénale.

L'arrêt du traitement diminuant l'espérance de vie, tout traitement continu par inhibiteur de kinase doit être poursuivi aussi longtemps que le patient tolère et bénéficie de son efficacité.

Afin d'évaluer la tolérance et de limiter les réactions d'hypersensibilité immédiate, la première administration de certains anticorps monoclonaux se fait sur une durée plus longue que les perfusions ultérieures (ex : bevacizumab, pertuzumab, rituximab).

Pour en savoir plus

- § Dossier du CNHIM - décembre 2013. Anticancéreux : utilisation pratique. 7e édition
- § Référentiels de prise en charge par organes de l'INCA (Institut National du Cancer) <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations>¹
- § Thécitox. Pr. Florence Joly. Septembre 2011, Potentiel d'action éditions, Les Livrets de Médecine Pratique

1 <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations>

Auto-évaluation

Exercice

Parmi les propositions suivantes, lesquelles correspondent à des effets indésirables communs à toutes les thérapies ciblées anti-angiogéniques ?

Protéinurie

Rash acnéiforme

Retard de cicatrisation

Hypertension artérielle

Neuropathie périphérique

Exercice

Quelle est la cible du cétuximab et du panitumumab ?

EGF

EGFR

HER2

VEGF

VEGFR

Exercice

Parmi les médicaments suivants, lesquels présentent des propriétés anti-angiogéniques ?

Régorafénib

Imatinib

Bévacizumab

Thalidomide

Aflibercept

Exercice

Parmi les thérapies ciblées suivantes, lesquelles nécessitent la réalisation de tests compagnons ?

Cétuximab

Dasatinib

Rituximab

Bévacizumab

Erlotinib

Exercice

Quelles sont les propositions exactes concernant le mécanisme d'action des thérapies ciblées ?

Elles ciblent exclusivement une anomalie des cellules cancéreuses.

Les inhibiteurs de kinases sont souvent peu sélectifs.

Les anticorps monoclonaux reconnaissent des cibles intra- et extra-cellulaires.

Les anticorps monoclonaux peuvent pénétrer dans la cellule cancéreuse pour y délivrer une molécule cytotoxique.

Toutes les protéines ciblées ne jouent pas forcément un rôle dans la progression de la maladie cancéreuse.

Exercice

Quelles sont les quatre grandes toxicités des thérapies ciblées ?

Cutanée et des phanères

Digestive

Hématologique

Cardiovasculaire

Fatigue

Exercice

Quelles sont les propositions exactes concernant les modalités d'administration des thérapies ciblées ?

Les anticorps monoclonaux sont administrés de manière cyclique en raison de leur demi-vie prolongée.

Les anticorps monoclonaux sont administrés exclusivement par voie IV.

Les inhibiteurs de kinases sont administrés exclusivement par voie orale.

Les inhibiteurs de kinases sont toujours administrés en continu.

Les inhibiteurs de kinases peuvent être administrés à tout moment de la journée.

Conclusion

tableau1.pdf

Tableau 2 : Biothérapies anti-cancéreuses					
Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (t)
Anti-angiogéniques	Aflibercept	Zaltrap®	Sol p perf 25 mg/mL	4 mg/kg toutes les 2 semaines	6
	Bévacizumab	Avastin®	Sol p perf 25 mg/mL	5 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5 à 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse	20
Anti-EGFR	Cétuximab	Erbix®	Sol p perf 5 mg/mL	400 mg/m ² en dose de charge puis 250 mg/m ² /sem	3 à 4
	Panitumumab	Vectibix®	Sol p perf 20 mg/mL	6 mg/kg toutes les 2 semaines ou 2.5 mg/kg toutes les semaines	4 à 11
Anti-HER2	Trastuzumab	Herceptin®	Pdre pr us parentéral à 150 mg, Sol inj SC 600mg/5mL	IV : 4 mg/kg en dose de charge (1 ^{er} sem) puis 2 mg/kg/sem IV : 8 mg/kg en dose de charge (cycle 1) puis 6 mg/kg toutes les 3 sem Voie SC : 600 mg toutes les 3 sem	28 à 38
	Perituzumab	Perjeta®	Sol p perf 30 mg/mL	840 mg en dose de charge puis 420 mg toutes les 3 sem (l'injection de perituzumab précède celle du trastuzumab selon le protocole d'administration IV sur 3 sem)	18
Anti-CD20	Rituximab	Mabthera®	Sol p perf 10 mg/mL	375 mg/m ² à des fréquences variables (toutes les 1 à 8 sem) selon les indications et les associations	3 à 8.5
	Ofatumumab	Aizena®	Sol p perf 20 mg/mL	300 mg à la 1 ^{re} perfusion, puis 2000 mg pour les suivantes, toutes les sem pdt 8 sem suivi de 4 sem d'arrêt et 1 perfusion mensuelle ensuite	15.8
	Ibritumomab tiuxetan	Zevalin®	Trousse pour préparation radio-pharmaceutique	11 à 15 mBq/kg à J7, J8 ou J9 après 1 perf de rituximab	nr
Anti-CD30	Brentuximab Vedoxin	Adcetris®	Pdre pr us parentéral 50 mg	1.8 mg/kg toutes les 3 sem	4 à 6
Anti-CD33	Centuzumab -ozagamicine	Mylotarg®	Pdre pr us parentéral 5 mg	9 mg/m ² tous 15 jours	nr
Anti-EpCAM/CD3	Calumaxomab	Removab®	Sol p perf 0.1 mg/mL	Voie intra-péritonéale : posologie progressive sur 10 jours : 10 µg à J1, 20 µg à J3, 50 µg à J7 et 150 µg à J10	2.5
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Yervoy®	Sol p perf 5 mg/mL	3 mg/kg toutes les 3 sem pendant 4 cycles	15

nr : non renseigné

Bibliographie

- [1] Dossier du CNHIM - décembre 2013. *Anticancéreux : utilisation pratique. 7e édition*
- [2] THECITOX. PR. FLORENCE JOLY. Septembre 2011, *Potentiel d'action éditions, Les Livrets de Médecine Pratique*

Webographie

[Référentiels de prise en charge par organes de l'INCA (Institut National du Cancer).]
<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations>

Crédit des ressources

Figure 1 : Ciblage extra- ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale p. 3

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Figure 2 : Stratégies des thérapies ciblées anti-cancéreuses p. 4

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>